

FACULTÉ DE MEDECINE ~~DE PARIS~~
Cochin
Paris

ANNÉE 1970

THESE

N°

26

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Philippe, Louis, Emile, Joseph DELBART

Né le 2 Avril 1941 à Compiègne (60)

Présentée et soutenue publiquement le

LA PLACE
DE LA PATHOLOGIE PANCRÉATIQUE
DANS L'ÉTIOPATHOGÉNIE
DES OSTÉOMALACIES

Président : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

cochin

FACULTÉ DE MEDECINE ~~DE~~ PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Philippe, Louis, Emile, Joseph DELBART

Né le 2 Avril 1941 à Compiègne (60)

Présentée et soutenue publiquement le

LA PLACE
DE LA PATHOLOGIE PANCRÉATIQUE
DANS L'ÉTIOPATHOGÉNIE
DES OSTÉOMALACIES

Président : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1970



A ma femme

A ma mère

A mon père

A mes beaux-parents

A ma famille

En témoignage de ma profonde
affection et de ma reconnais-
sance pour tout ce que je
leur dois

A Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de ma profonde
reconnaissance pour l'honneur
qu'il m'a fait en acceptant
la présidence de cette thèse

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur Etienne BERNARD

Monsieur le Docteur HEWITT

Monsieur le Professeur Justin BESANÇON

Monsieur le Professeur MILLIEZ

Monsieur le Docteur LIEVRE

Monsieur le Professeur AUQUIER

Monsieur le Professeur F. DELBARRE

A Monsieur le Professeur PEQUIGNOT

A Monsieur le Professeur Agrégé

Jean-Pierre ETIENNE

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
de Paris

A mes Maîtres d'Internat de
la Faculté de Lille

Monsieur le Professeur Cyr VOISIN

Monsieur le Docteur Guy LEMAITRE

qui m'a fait l'honneur de
m'accueillir dans son service

à Monsieur le Professeur André VERHAEGHE

in memoriam

dont j'ai pu apprécier les
qualités de clarté et de
précision de son enseigne-
ment, et aussi les qualités
humaines

qu'il reçoive ici mon
respectueux hommage

à Monsieur le Docteur Bernard DELCAMBRE

qui me guide chaque jour
de ses conseils éclairés
dans l'exercice de mes
fonctions d'Interne

LA PLACE DE LA PATHOLOGIE PANCREATIQUE
DANS L'ETIOPATHOGENIE DES OSTEOMALACIES

-:-

I. INTRODUCTION

-:-

L'ostéopathie désignée par le terme d'ostéomalacie est une affection rare du squelette, caractérisée par un défaut de calcification du tissu ostéoïde, matrice protéique de l'os. Cette ostéopathie décalcifiante, dite ostéomalacie lorsqu'elle survient chez l'adulte, a son homologue chez l'enfant : c'est le rachitisme.

Pour que surviennent des manifestations ostéomalaciques, il faut qu'un trouble métabolique s'oppose à la calcification normale de la matrice protéique de l'os, trouble qui peut se produire soit au niveau de la vitamine D, soit au niveau de l'hormone parathyroïdienne. Il n'est donc pas surprenant que l'ostéomalacie connaisse des étiopathogénies multiples et diverses.

Parmi elles, nous avons été intéressé par les syndromes dits de malabsorption, qu'il est classique d'incriminer en effet dans un certain nombre d'ostéomalacies. Une atteinte fonctionnelle, ou lésionnelle, survenant à un niveau quelconque de la muqueuse digestive peut en effet compromettre le métabolisme phosphocalcique normal, et entraîner une déminéralisation du squelette, dans sa totalité, ou dans l'une des ses composantes. On connaît les ostéomalacies susceptibles de survenir en pathologie gastrique, et plus particulièrement chez les gastrectomisés, privés quasi-expérimentalement d'une étape de l'assimilation ;

plus rares sont les cas qui illustrent les responsabilités possibles d'une atteinte hépatique, ou biliaire. Enfin quelques observations, qui nous paraissent exceptionnelles, concernent une ostéomalacie provoquée par une atteinte pancréatique, et plus particulièrement des lésions ou des troubles affectant la sécrétion exocrine de la glande. Il est moins rare d'observer un retentissement osseux d'une stéatorrhée, d'une sprue non tropicale. On peut alors penser que de tels cas sont à rattacher à une pathologie pancréatique discrète, n'atteignant pas les grandes pancréatites chroniques mais n'en ayant pas moins les mêmes conséquences néfastes sur le métabolisme phospho-calcique assurant une ostéogénèse normale.

Telles sont les réflexions qui sont à l'origine du modeste travail que nous présentons ici, et qui aura peut-être au moins pour intérêt d'insister sur des faits assez peu étudiés, de les replacer dans le contexte plus vaste de l'étiopathogénie des diverses ostéomalacies, et de tenter de leur donner une explication physiopathogénique rationnelle ; par conséquent d'envisager à la fois l'aspect dogmatique et l'aspect pratique des ostéomalacies d'origine pancréatique.

Pour faire de cette question un exposé aussi complet que possible, nous avons établi le plan de travail suivant :

- tout d'abord, un "Historique" nous permettra de suivre au cours des années travaux et acquisitions faites dans le domaine des troubles de la minéralisation osseuse et surtout de leurs très diverses causes ;
- ensuite, nous exposerons des "Faits cliniques" illustrant les diverses formes étiolo-

giques d'ostéomalacies, en nous limitant cependant à celles qui offrent un mécanisme commun dit de "malabsorption" ;

- nous passerons alors à un essai d' "Interprétation physiopathologique", en cherchant à préciser le mécanisme par lequel apparaît l'ostéomalacie ; puis le rôle d'intervention de l'insuffisance pancréatique ; enfin l'apparition du syndrome de malabsorption.

Nous verrons ainsi que si le schéma le plus souvent responsable de l'ostéomalacie porte sur une avitaminose D et une hypocalcémie, avec hyperparathyroïdisme réactionnel, il existe des formes étiologiques relevant d'un tout autre domaine, puisqu'il s'agit d'une atteinte à un niveau variable des voies digestives, estomac, foie, et aussi, plus exceptionnellement, pancréas, dont l'insuffisance fonctionnelle intervient par un détour biochimique qu'il est intéressant d'étudier et de mieux connaître ...

II. HISTORIQUE

-:-

Chez l'enfant, le rachitisme est connu et décrit depuis la plus haute Antiquité. Il fallut cependant attendre 1650 et GLISSON pour qu'une définition en soit donnée : Morbus anglicus, nouure des articulations, maladie de GLISSON :

"maladie de la période de croissance qui se
"manifeste par des déformations variables du
"squelette, gonflement des épiphyses, infle-
"xion des diaphyses ; ces altérations s'ac-
"compagnent de troubles gastro-intestinaux.
"On la considère en général comme une maladie
" de la nutrition, de carence vitaminique D".
Très vite, on a parlé aussi de rachitisme
tardif, bien décrit par OLLIER, soit rechute
tardive d'un rachitisme infantile, soit appa-
rition de troubles osseux chez l'adulte.
Quant à l'ostéomalacie, elle a été définie
comme "une affection très rare du système
"osseux, s'observant parfois chez les femmes
"ayant eu une ou plusieurs grossesses, carac-
"térisée anatomiquement par la résorption des
"sels calcaires de la substance osseuse et
"la dissolution des travées osseuses, et,
"cliniquement, par un ramollissement plus ou
"moins complet de différents os, pouvant s'ac-
"compagner de déformations bizarres. Il en
"existe des formes séniles."

Notre propos est de réunir, dans une même
étude concernant des malades atteints simul-

tanément d'ostéomalacie et d'affections pancréatiques, ces deux éléments d'un état pathologique particulier.

Il nous faut donc suivre également la succession des travaux qui ont abouti à cette conception des syndromes de malabsorption. LAMBLING, BRICAIRE, HAMBURGER et H.P. KLOTZ ont distingué trois périodes successives d'identification, de classement étiologique et enfin d'analyse biochimique :

une première période comporte une cinquantaine d'années, et débute en 1880, avec la description de la "Sprue tropicale" ou diarrhée tropicale, ou encore Indische Spruw, termes qui désigne selon MANSON une affection survenant dans les régions tropicales ou subtropicales, frappant les adultes, surtout les Européens, peu les enfants ; elle débute par une diarrhée évoluant par paroxysmes, associée à une stomatite et à une glossite pseudo-aphteuse, avec des signes de dénutrition, parfois une anémie mégalo-cytaire, plus souvent macrocytaire. L'évolution est apyrétique, la maladie ne semblait pas contagieuse .

Deuxième étape, inaugurée en 1888 par GEE qui décrit la maladie coeliaque, d'expression clinique proche de la sprue tropicale, apparaissant au cours de la première année sous forme de météorisme, poussées de diarrhée cholériforme abondante, d'évolution chronique, retentissant souvent sur la croissance : c'est alors un retard, un infantilisme qui caractérisent la maladie de GEE-HERTER, la guérison pouvant survenir entre 6 et 9 ans, mais avec rechutes ultérieures possibles à l'âge adulte.

La troisième période débute en 1929, avec la description par HOLMES et STARR chez

l'adulte habitant les zones tempérées, d'un syndrome proche de la sprue tropicale : sprue nostras, ou non tropicale, décrite en détail par THAYSEN en 1932. Cet auteur frappé par la proche parenté, sinon l'identité, des trois affections, propose le terme commun de stéatorrhée idiopathique, unification encore en vigueur actuellement, car les trois formes ont un syndrome clinique et biologique identique : diarrhée graisseuse, état de dénutrition plus ou moins marqué, où prédominent les troubles du métabolisme protidique (hypoprotidémie pouvant entraîner des oedèmes), lipidique, et calcique : hypocalcémie pouvant entraîner des manifestations tétaniques, une ostéoporose, une ostéomalacie. Mais dans ces stéatorrhées idiopathiques, il y a aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, absence d'atteinte viscérale macroscopiquement décelable, en particulier absence de toute lésion pancréatique. Le mérite de THAYSEN a donc été de séparer les stéatorrhées idiopathiques des stéatorrhées pancréatiques, ou d'une façon plus générale des stéatorrhées secondaires à l'atteinte d'un organe digestif. LANBLING en 1962 soulignait néanmoins la complexité persistante du problème et énumérait les rubriques sous lesquelles on peut maintenant classer les multiples causes de stéatorrhée :

stéatorrhées idiopathiques, apparemment primitives : maladie coeliaque, sprue tropicale, sprue non tropicale ;

stéatorrhées secondaires
à une altération pathologique de l'intestin grêle et du mésentère, lipodystrophie intestinale de WHIPPLE, tuberculose intestinale primitive, parasitoses intestinales, lamblases, diverticulose et pneumatose kystique, maladie amyloïde, sclérodermie, néoplasmes, Hodgkin ;

à une altération du pancréas : pancréatite, diabète ;

à une altération du foie : hépatites, ictère par rétention.

Les stéatorrhées peuvent être secondaires à une modification anatomique :
du pancréas : pancréatectomie ;
du tube digestif : gastrectomie, résection du grêle, courts-circuits chirurgicaux, ou spontanés.

Mais la période actuelle ne s'est pas contentée de cette simplification de THAYSEN, stéatorrhées idiopathiques, stéatorrhées d'origine pancréatique. Avec les travaux américains dont l'essentiel a été exprimé en 1958 au Congrès Mondial de Gastro-Entérologie, à Washington, le terme de malabsorption s'applique à toutes les variétés cliniques et étiologiques de stéatorrhées, primitives ou secondaires, en particulier relevant d'une insuffisance pancréatique, c'est-à-dire d'une insuffisance digestive diastasique ou d'un trouble de l'absorption intestinale. LAMBLING préfère donc distinguer deux sous-groupes dans la vaste catégorie des anomalies de la digestion génératrices de troubles nutritionnels :

- la malabsorption intestinale, qui provient de la seule perturbation du ou des mécanismes d'absorption du grêle : ici se retrouvent les stéatorrhées idiopathiques, maladie coelique, sprue tropicale et sprue nosstras, lipodystrophie intestinale ;
- les malabsorptions d'origine extra-intestinale, d'origine gastrique, ou pancréatique, ou hépato-biliaires. Or celles-ci peuvent donner lieu à un retentissement osseux de type ostéomalacique, et c'est dans ce groupe, que nous étudierons dans son

ensemble, que nous situerons les formes d'origine pancréatique qui nous occupent plus particulièrement ici.

Dans l'aperçu historique qui suit, seules les associations ostéomalacie / atteinte gastrique, hépatobiliaire, pancréatique, seront retenues.

La première observation de déminéralisation, osseuse de ces étiologiques a concerné les gastrectomisés, dont le trophisme osseux a paru perturbé dès 1947 à BONORINO UDAONDO. MAC LEAN, BAIRD et collaborateurs, en 1956, ont décrit des cas d'ostéomalacie post-gastrectomie ; LICHTWITZ, DE SEZE, HIOCO, ont publié une série d'études concernant les ostéomalacies d'apport, mais comportant un syndrome parathyroïdien réactionnel (1956). La même année LANGERON et MICHAUX citent un cas d'ostéomalacie après gastrectomie. Mais toujours en 1956, nous avons relevé une observation qui nous intéresse plus directement, celle de JUERGENS, SHOLZ et WOLLAGER, qui concerne en effet une ostéomalacie sévère associée à une stéatorrhée occulte, par sprue non tropicale. Toujours en 1956, année décisive, ATKINSON, NORDIN et SHERLOCK décrivent des cas de malabsorption coexistant avec une atteinte osseuse en présence d'un ictère obstructif prolongé.

LOUYOT et collaborateurs en 1959 reprennent la question des ostéopathies raréfiantes de la gastrectomie, et insistent sur les rapports entre ostéomalacie et fonction gastrique ; la même année 1959 LAYANI, DURUPT et PAQUET font état d'une observation de syndrome de MILKMAN-LOOSER, ostéomalacie et stéatorrhée. HILLEMAND et MIALARET rapportent un cas d'ostéomalacie après gastrectomie des deux tiers, le syndro-

me osseux s'améliorant par interposition d'une anse. FERRAMINI et VELLA décrivent les lésions ostéoporotiques vertébrales susceptibles de survenir chez des ulcéreux non opérés et chez des sujets gastrectomisés ; ARNE et MOUTON à leur tour insistent sur la possibilité de voir apparaître des lésions ostéomalaciques après intervention gastrique ; J. MATHIEU, de Nancy, consacre sa thèse à l'ostéose raréfiante des gastrectomisés. Elargissant la question, B.E. NORDIN étudie le retentissement du syndrome de malabsorption sur le métabolisme calcique ; MILHAUD et VESIN en 1963 reprennent la question en étudiant à l'aide du calcium marqué ^{45}Ca le métabolisme calcique dans les syndromes de malabsorption.

LARCAN et collaborateurs, en 1964 ouvrent un nouveau chapitre en décrivant une ostéomalacie en cas de cirrhose biliaire. Mais surtout LAMOTTE-BARILLON, BERNIER, TRICOIRE et LABROUSSE citent le cas d'un malade atteint de pancréatite calcifiante compliquée par une grande ostéomalacie.

TEMPE en 1965 parle de lésions osseuses observées par lui au cours de pancréatites aiguës : HOFFBRAND la même année décrit un cas de pancréatite chronique, peut-être éthylique, associée à une ostéomalacie. GARNER et BALL en 1966 précisent les phénomènes de minéralisation et de déminéralisation osseuse en cas de syndrome de malabsorption ou d'azotémie rénale chronique, EVANS et WOLLAEGER toujours en 1966 recherchent la fréquence et la gravité des déficits nutritionnels en cas d'insuffisances pancréatiques exocrines ; ils établissent un parallèle et soulignent les différences avec la sprue nostras.

MIRAVET et collaborateurs publient le résultat de leurs recherches sur l'absorption

intestinale de la vitamine D₃ chez seize malades atteints d'ostéomalacie.

Chez un malade de BORDIER, HIOCO, CAROLI, COUINAUD et DE SEZE une ostéomalacie avec hyperparathyroïdisme faisait suite à une cholécystite sténosante chronique. C'est également à la suite d'une cirrhose biliaire primitive qu'est apparue, chez le malade de KEHAYOGLOU, une ostéopathie avec trouble de la fixation calcique, la vitaminothérapie D ayant eu de bons résultats. KAPLAN en 1969 fait le point des conceptions actuelles concernant l'ostéomalacie et RAMBAUD, BORDIER et leurs collaborateurs, en 1970, viennent d'apporter un nouveau cas illustrant la possibilité, rare, d'une ostéomalacie au cours d'une pancréatite chronique.

III. LES FAITS CLINIQUES

-:-

Avant d'envisager les cas d'ostéomalacie survenant au cours de pancréatites, nous voudrions citer d'autres formes étiologiques voisines, en ce sens que la malabsorption est également présente, et son origine, digestive, non pas au niveau du grêle, mais du fait de perturbations à point de départ gastrique, ou hépatobiliaire. S'il y a malabsorption, ce n'est pas parce que la muqueuse du grêle est le siège de lésions qui s'opposent à une utilisation normale du contenu intestinale, mais parce que les sécrétions qui lui sont nécessaires font défaut, par stase, par hypofonction.

o

Ostéomalacie des gastrectomisés.

Nous avons vu que c'est l'une des premières formes étiologiques connues dans ce groupe de déminéralisation osseuse de cause digestive. Une observation de P. HILLEMAND, MIALARET et BOUTELIER (1961) illustre bien cette éventualité. Ces auteurs rappellent que l'apparition d'une ostéomalacie après gastrectomie des deux tiers est un fait classique depuis l'observation princeps de UDAONDO et CASTEX (1947) ; depuis, des cas ont été publiés, par MAC LEAN, BAIRD, PYRAH, LODS, LANGERON, MATHIEU. HILLEMAND oppose l'ostéoporose, défaut de substance protéique de l'os, insuf-

fisante pour fixer le calcium, qui s'élimine dans les urines, de l'ostéomalacie, insuffisance du stock calcique osseux. Les ostéomalacies gastropriques sont rares, peut-être sont-elles souvent méconnues ; on parle alors de rhumatisme, d'arthrose, faute d'avoir pratiqué un bilan du squelette, et en particulier un test dynamique préconisé par DE SEZE, LICHTWITZ, HIOCO et BORDIER. L'ostéomalacie apparaît plus volontiers chez la femme, lorsque la gastrectomie est ancienne.

La malade de HILLEMAND, âgée de 65 ans, avait eu une gastrectomie 2/3 type Polya neuf ans plus tôt. Elle accuse des douleurs ostéo-articulaires s'aggravant progressivement, autorisant le diagnostic d'ostéomalacie, rebelle aux traitements appliqués ; par ailleurs, il existe une diarrhée de 2-3 selles quotidiennes installée tout de suite après l'intervention et persistant avec amaigrissement de 23 kg. La malade, cachectique, est soumise à divers examens qui révèlent une hypochlorhydrie histamino-résistante, une protidémie à 68 g 40 d'albumine et 28 de globuline ; un transit intestinal très rapide. Le syndrome osseux consiste en une mobilisation très douloureuse, avec marche impossible, un squelette clair, gommé, avec des os bordés d'un liséré fin, un aspect biconcave des vertèbres L1 et L2, des traits de fracture costale réalisant un aspect de LOOSER DEBRAY MILKMAN. Une biopsie de crête iliaque montre une déminéralisation de type ostéomalacique portant surtout sur l'os spongieux, respectant une partie de la corticale. Un traitement visant à diminuer l'achlorhydrie, à réparer l'anémie et l'hypoprotidémie, à pallier le déficit calcique, échoue totalement.

On décide alors de réintervenir en transposant l'anastomose gastro-jéjunale en une

anastomose gastro-duodénale. Sans aucun traitement, les résultats sont rapidement remarquables, avec reprise pondérale de 15 kg, disparition des douleurs ostéo-articulaires et possibilité de marche, effacement de l'anémie, remontée de la calcémie ; cependant l'ostéomalacie ne se répare pas biologiquement (épreuves de surcharge calcique), mais par la suite l'épreuve de la calciurie se rapproche des réponses normales. 22 mois après l'intervention, la diarrhée persiste avec augmentation de la stéatorrhée, mais état général excellent, et squelette radiologiquement et histologiquement normal. On a donc obtenu une guérison anatomique de l'ostéomalacie sans que se modifie le syndrome stéatorrhéique.

L'ostéomalacie gastro-prive a été expliquée par différents mécanismes :

- défaut d'apport calcique, le gastrectomisé mangeant de façon insuffisante, son intolérance au lait le prive d'apports de calcium, lait, fromages ;
- mais aussi déséquilibre du rapport Ca/P nécessaire pour une bonne utilisation calcique ;
- défaut d'acidité gastrique, la gastrectomie ayant précisément pour but de créer une hypochlorhydrie ou une achlorhydrie ; mais cette perturbation du chimisme gastrique paraît à beaucoup un facteur contingent, il n'y a pas en effet d'ostéomalacie chez les Biermériers, anachlorhydriques permanents ;
- trouble anatomique ou fonctionnel de la paroi du grêle, par jéjunite, par évacuation exagérée du fait d'une hypermotilité grélique ;
- la stéatorrhée paraît un élément étiopatho-

génique important. L'ostéomalacie s'observe en effet dans les stéatorrhées primitives, sprues, ou secondaires, gastrectomie. Dans ce cas il est souvent possible de retrouver une déficience pancréatique fonctionnelle, ou une pancréatite chronique, ou calcifiante, comme dans le cas de MAC LEAN, BAIRD et OLEESKY, ou une sténose du canal de WIRSUNG, chez le malade de LODS et LATASTE. Nous reviendrons sur la physiopathogénie de la stéatorrhée et de l'ostéomalacie qu'elle peut conditionner.

Dans le cas de HILLEMAND, le duodénum a joué un rôle capital : il s'agissait d'une ostéomalacie grave avec syndrome de LOOSER MILKMAN, diminution de la calcémie et de la calciurie, résistant aux traitements médicaux, mais cédant au rétablissement du circuit duodénal : cette femme grabataire est redevenue valide, la calcémie est redevenue normale, la calciurie et les épreuves de surcharge calcique se sont améliorées, la structure osseuse est redevenue normale sur la biopsie. Malgré une reprise pondérale de 15 kg, la protidémie reste anormalement basse. A noter que les ostéomalacies des gastrectomisés surviennent presque exclusivement après une anastomose gastro-duodénale type FINSTERER POLYA mais jamais après un Péan. Ce type d'intervention s'accompagne souvent de troubles fonctionnels grêliques capables d'entraver le métabolisme calcique et d'altérations de la digestion lipidique et vitaminique D. Mais surtout, et même en éliminant les cas où un déficit biliaire ou pancréatique préexiste à la gastrectomie; il faut reconnaître que chez le gastrectomisé type FINSTERER POLYA, l'arrivée de bile et de suc pancréatique est rarement contemporaine du passage du bol alimentaire. C'est ce qu'ont montré KIERKENS et LUNDH, qui insistent sur l'absence de synchronisme entre le transit alimentaire et le flux enzymatique et biliaire. Les prélèvements étagés, effectués grâce

à une intubation transintestinale, leur ont montré que le bol alimentaire précédait la sécrétion bilio-pancréatique au lieu de se mélanger intimement à elle : ce déficit bilio-pancréatique existe donc même si la bouche n'est pas mal placée, trop haute, trop large, même s'il n'y a pas de stomite ou de syndrome de l'anse afférente avec stase, même sans dyskinésie duodénale décrite par GUY-ALBOT. Dans ces différents cas, le déficit excrétoire est profond, et l'on comprend que surviennent une stéatorrhée et une ostéomalacie. L'observation de LODS et LATASTE est très démonstrative : une malade est opérée pour ulcus duodénal par un Finsterer ; un an plus tard, il existe des douleurs épigastriques, puis des algies osseuses qui se révèlent provoquées, radiologiquement et biologiquement, par une ostéomalacie. On réintervient et l'on pratique une pancréatographie per-opératoire, qui décèle l'existence d'une sténose du canal de Wirsung.

De tels faits incitent à penser que parmi les ostéomalacies post-gastrectomie, certaines relèvent indirectement d'une cause pancréatique.

o

Ostéomalacie des cirrhoses biliaires.

Primitives, et réalisant la maladie de HANOT, ou secondaire à un obstacle chronique situé sur les voies biliaires extra-hépatiques, les cirrhoses biliaires ne se compliquent que rarement d'atteinte osseuse. Des recherches systématiques le confirment : tout au plus SALINIER dans sa thèse lyonnaise a-t-il signalé une fracture spontanée de D 12 dans les suites d'une sténose post-opératoire du cho-

lédouque. Cependant LOPER, LEMAIRE et LESOBRE, d'une part, SERRE et MIROUZE, d'autre part, et plus récemment LARCAN, enfin CAROLI, de SEZE et HIOCO, avec Ph. BORDIER, ont apporté des exemples d'ostéomalacie de cette origine : il s'agissait dans les premiers cas de localisations uniquement vertébrales : cliniquement, cyphose, douleurs osseuses, fractures spontanées ; biologiquement, qu'il s'agisse d'explorations statiques, dynamiques, ou histologiques, l'unanimité n'est pas celle de la clinique, puisqu'on relève des lésions soit de type porotique, soit de type malacique, soit de type mixte. L'intensité du syndrome osseux semble assez étroitement proportionnelle à la durée de la rétention. LELONG de son côté a étudié le retentissement osseux d'affections hépatiques chroniques chez le nourrisson, et constate que les malformations des voies biliaires souvent à type de fistule ou d'atrésie, engendrent alors un tableau de rachitisme, qui est l'équivalent de l'ostéomalacie de l'adulte, nous l'avons dit plus haut. Cependant depuis l'individualisation du syndrome de DEBRAY LOOSER MILKMAN, on trouve davantage à son origine des états carenciels, intestinaux, rénaux, alors qu'une étiologie hépatique demeure l'exception. Sur 60 cas de syndrome de DEBRAY LOOSER MILKMAN, DE SEZE, LICHTWITZ et collaborateurs, ne retiennent que trois fois une lithiase biliaire associée. En 1967 cependant, BORDIER, HIOCO, CAROLI, COUINAUD et DE SEZE ont rapporté un cas d'ostéomalacie avec hyperparathyroïdisme réactionnel, consécutive à une cholédocite sténosante chronique.

LARCAN et collaborateurs, en 1964, décrivent le cas d'une femme de 48 ans présentant une cirrhose cholestatique au long cours, confirmée par l'histologie puis par la vérification anatomique (la malade devait décéder

en coma hépatique) et une ostéomalacie définie sous le quadruple aspect de la clinique, de la biologie, de la radiologie et de l'histologie.

Dans ce cas il s'agissait d'un syndrome de LOOSER-DEBRAY-MILKMAN typique, qui n'est, selon l'expression de DE SEZE, qu'un aspect radiologique de l'ostéomalacie. Cliniquement on trouvait une cyphose douloureuse, une douleur à la percussion des pièces osseuses, des déformations chez une malade grabataire, sans signes neurologiques ; radiologiquement, les lésions multiples étaient retrouvées au niveau du bassin, pubis et col fémoral, du gril costal, du cubitus gauche, de la clavicule et de la ceinture scapulaire, où existent des fractures pathologiques, avec souvent périostose et opacités péri-issulaires ; cliniquement, hypocalciurie ne s'élevant pas à l'épreuve de charge calcique ou de vitamine D ; anatomiquement enfin, travées ostéoïdes sur les lames de ponction-biopsie, confirmant l'ostéomalacie.

Le syndrome biliaire consiste en une rétention par lithiasse enclavée dans les voies biliaires, avec fièvre bilioseptique. On se trouve devant une carence d'absorption, et non d'apport, comme le prouvent les taux de calcium fécal élevé, et l'effondrement de la calciurie. On peut exclure une origine rénale et conclure à une ostéomalacie biliaire dans laquelle ASP UPMARK faisait intervenir, dès 1936, un trouble de l'absorption de la vitamine D et du calcium. Quant au rôle des sels biliaires dans l'absorption calcique, il est double :

- l'action est indirecte, sur le métabolisme lipidique et l'absorption du facteur vitaminique D : en l'absence d'absorption lipidique,

le calcium forme avec les acides gras, des savons qui avec le phosphate calcique insoluble, représentent la forme d'élimination calcique ;

- l'action est aussi directe : la présence des sels biliaires favorise l'absorption calcique sans que la vitamine D soit nécessaire ; des recherches utilisant le calcium marqué ^{45}Ca ont établi que l'absorption du calcium est secondaire à la cholérèse due aux sels biliaires.

Il faut également faire intervenir, de façon plus contingente le facteur parathyroïdien compensateur, comme dans tout déficit calcique, le rôle pathogène d'une acidose intestinale consécutive à la disparition du flux alcalin bilio-pancréatique, déjà signalé en 1927 par DUTTMANN puis par PERUZZO et BONZANNI. La malade de LARCAN présentait une légère acidose, obstacle à l'absorption calcique.

o

Ostéomalacie des pancréatites.

Dans les variétés étiologiques précédentes, l'ostéomalacie relevait d'un facteur étiopathogénique bien défini, mais dans lequel on pouvait faire intervenir l'action indirecte d'un déficit de la sécrétion exocrine du pancréas. Lorsque le syndrome osseux se produit au cours ou au décours d'une pancréatite, on est bien obligé de rechercher dans celle-ci les facteurs responsables de la déminéralisation du squelette. Les exemples de cette coexistence ostéomalacie / pancréatite sont rares, nous l'avons dit, EVANS en 1966 y insistait. WHITEFIELD, CRANE et collaborateurs en 1965 écrivaient à propos des suites de la pancréatectomie totale avec stéatorrhée impor-

tante, que le retentissement osseux y paraît exceptionnel. HÖFFBRAND en 1965 a rapporté un cas indiscutable d'ostéomalacie en rapport avec une pancréatite et deux autres cas moins nets. THOMPSON a signalé un cas et LAMOTTE BARILLON un autre cas que nous résumerons plus loin. Mais un facteur intestinal associé ne peut y être exclu. Dans le cas de RAMBAUD, BORDIER et collaborateurs (1970) également, une ostéomalacie est apparue au cours d'une pancréatite chronique, mais un syndrome de stase intestinale prolongé doit prendre une part dans l'étiologie de l'atteinte osseuse, pour laquelle cependant la pancréatite en tant que telle est également intervenue.

La malade de LAMOTTE-BARRILLON et BERNIER était une femme de 37 ans vue pour trouble de la marche qu'elle attribuait à une paralysie du membre inférieur gauche. Il s'agit de crises douloureuses récidivantes ; le membre inférieur gauche présente un raccourcissement de deux centimètres qui évoque une fracture pathologique du col fémoral. L'examen neurologique est négatif. Le reste de l'examen rhumatologique fait apparaître un état algique diffus à la pression, une petite cyphose dorsale, une discrète hyperlordose lombaire, une diminution de la mobilité rachidienne. L'examen radiologique montre une deminéralisation diffuse, des fissures costales, cubitales : c'est l'image d'une ostéomalacie, confirmée par l'exploration phosphocalcique statique et dynamique, par la biopsie osseuse. Le trouble phosphocalcique évoluera par la suite témoignant d'une réparation de l'ostéomalacie.

Pour rechercher l'étiologie de l'ostéopathie, un examen radiologique fait apparaître des calcifications pancréatiques. Les examens biologiques permettent d'établir que l'atteinte pancréatique est à la fois exocrine (tubage

à la sécrétine et pancréozymine, dont le volume et les concentrations fermentaires sont basses) et endocrine : les épreuves d'hyperglycémie donnent des réponses paradiabétiques.

En définitive, il s'agit d'une grande ostéomalacie d'apport, découverte après plusieurs années d'évolution à l'occasion d'une fracture pathologique du col du fémur gauche ; ostéomalacie liée à une stéatorrhée occulte relevant d'une double perturbation digestive un syndrome de malabsorption du grêle et une pancréatite chronique calcifiante, à rapprocher des pancréatites héréditaires du fait de la présence d'une amino acidurie.

Dans le même ordre d'idées, il nous faut citer le récent cas de RAMBAUD, BORDIER et collaborateurs concernant une ostéomalacie contemporaine d'une pancréatite chronique et d'un syndrome d'anse stagnante.

On se trouve donc devant une ostéomalacie de cause digestive, pancréatite chronique et syndrome d'anse stagnante. Un malade de 39 ans est vu pour troubles digestifs, avec un passé de tuberculose pulmonaire, d'éthylisme chronique. Les troubles digestifs ont consisté d'abord en douleurs de type pancréatique par accès, provoquant une intervention à la suite de la découverte de calcifications de la glande, sans stéatorrhée. Le canal de Wirsung contient de nombreux calculs. On effectue une double dérivation biliaire et pancréatique sur une anse jéjunale montée en oméga (procédé de TOMODA).

Deuxième période évolutive, marquée par une amélioration et une reprise pondérale, mais une pesanteur épigastrique persiste.

Troisième période : c'est cette fois une aggravation des douleurs épigastriques, d'ap-

parition post-prandiales, avec selles diarrhéiques et stéatorrhéiques, altération de l'état général. On découvre un diabète sucré d'intensité moyenne, une hypocalcémie.

Des explorations osseuses et phosphocalciques, biologiques, radiologiques, histologiques, aboutissent au diagnostic d'ostéomalacie. La quatrième période est marquée par des traitements, extraits pancréatiques, auxquels on ajoute par la suite des antibiotiques. On réintervient, pour transformer l'anse en Oméga en anse en Y, en réséquant la zone dilatée. L'amélioration clinique est confirmée par les examens biologiques et les explorations digestives, les radiographies montrent la réparation de l'ostéomalacie. Sur le plan médicamenteux, les extraits pancréatiques, surtout associés aux antibiotiques, ont eu une action spectaculaire. Il faut admettre que l'absorption de la vitamine D avait été compromise par l'absence de sels biliaires sulfo-conjugués dans le liquide intestinal, qui avant tout traitement contenait des sels biliaires libres et des sels glycuco-conjugués. Après le traitement antibiotique les sels biliaires libres avaient disparu, les sels sulfo-conjugués étaient réapparus. La malabsorption initiale de la vitamine D₃ tritiée a été supprimée par la correction d'une part de l'insuffisance pancréatique, d'autre part de la sténose du grêle. L'ostéomalacie s'est réparée à la suite de cette amélioration, marquée cliniquement par la disparition de la stéatorrhée, et bien qu'aucun apport vitamini-que per os n'ait été effectué - sauf les doses administrées lors des tests à la vitamine D₃ ³H : au total 2 mg, dont 0,466 mg ou 18.600 unités ont été effectivement absorbées.

Ce n'est pas la première fois que la dépendance entre absorption de la vitamine D et

sels biliaires conjugués est établie. Au cours du syndrome d'anse stagnante, l'absorption de la vitamine D est compromise. Il en est de même dans les stéatorrhées d'origine pancréatique ; dans le cas de RAMBAUD, l'absorption de vitamine D est restée très déficitaire après la correction du syndrome d'anse stagnante, et ne s'est améliorée qu'avec l'opothérapie pancréatique. Expérimentalement, on a constaté que les micelles mixtes formées de sels biliaires conjugués, d'acide gras et de monoglycérides favorisent l'absorption de vitamine D₃ ³H par stimulation de la sortie de la vitamine hors de la muqueuse intestinale vers la lymphe ; mais on s'explique mal dans ces conditions que l'ostéomalacie soit si rarement observée dans les stéatorrhées d'origine pancréatique ; RAMBAUD pense alors qu'il n'est pas impossible que l'origine pancréatique n'ait pas été recherchée par des techniques appropriées, à moins encore que d'autres facteurs que la malabsorption de la vitamine ne soient intervenus dans le déterminisme de l'ostéomalacie.

Il n'en reste pas moins troublant de voir parfois apparaître cette ostéopathie déminéralisante, somme toute rare, dans des syndromes où la fonction pancréatique, tant endocrine qu'exocrine, est compromise, soit directement, par une atteinte pathologique de la glande, une pancréatite, soit beaucoup plus indirectement, au niveau d'une atteinte hépatique et d'une perturbation de la sécrétion biliaire.

C'est maintenant sur le plan physiopathologique que nous allons nous placer pour essayer de comprendre le mécanisme d'apparition et de l'ostéomalacie, et de l'insuffisance pancréatique, directe ou indirecte, et de la malabsorption.

IV. INTERPRETATION PHYSIOPATHOLOGIQUE

- 3 -

Pour aborder le problème de la physiopathogénie de l'ostéomalacie apparue en présence de troubles de la fonction pancréatique, nous pensons que le mieux sera de sérier les questions et de voir successivement : comment peut se constituer une ostéomalacie ; comment agit l'insuffisance pancréatique ; comment enfin s'instaure un syndrome de malabsorption avec dans certains cas, comme conséquence, la déminéralisation du squelette.

o

A. Interprétation physiopathologique de l'ostéomalacie.

Ce défaut de calcification du tissu ostéoïde matriciel protéique de l'os, provient d'un trouble du métabolisme de l'une ou de plusieurs des substances suivantes :

- la vitamine D
- le calcium
- le phosphore
- l'hormone parathyroïdienne.

Ce qui revient à dire que la pathogénie de l'ostéomalacie n'est pas unique, que toute perturbation intéressant à des degrés divers les métabolismes de la vitamine D, du calcium ou du phosphore peut aboutir à une ostéomalacie. Mais en envisageant les circonstances étiologiques, nous verrons que les pancréatites chroniques, bien qu'exceptionnellement responsables de la déminéralisation, figurent

cependant parmi les états pathologiques susceptibles d'entraîner le trouble osseux.

Vitamine D : elle permet l'absorption intestinale du calcium. Probablement en stimulant la synthèse d'une protéine de transport qui contrôlerait le passage du calcium à travers les cellules intestinales : ce transfert calcique ne dépend pas uniquement de la vitamine D, laquelle est nécessaire, mais non suffisante. En stimulant les échanges osseux, elle exercerait une action ostéolytique sur l'os normal, favoriserait la calcification de l'os déminéralisé ; elle augmente la calciurie. Quant au déclenchement de l'ostéomalacie, la vitamine D y intervient de deux façons : la carence d'apport limite l'absorption intestinale du calcium ; la carence vitaminique agit directement sur l'os ;

une résistance, congénitale ou acquise, de l'organisme à la vitamine D peut se produire, avec pour conséquence également limitation de l'absorption intestinale du calcium et de sa fixation sur l'os, comme dans la carence d'apport.

Calcium : le rôle d'un déficit calcique dans l'installation d'une ostéomalacie n'est pas démontré. Certes la carence calcique chronique représente un facteur primordial mais non unique, la carence vitaminique D paraissant nécessaire.

Phosphore : la minéralisation osseuse exige un rapport optimal Ca x P. Tout déficit phosphoré chronique risque de perturber cette minéralisation et de faire apparaître l'ostéomalacie.

Hormone parathyroïdienne : les réactions parathyroïdiennes sont toujours secondaires aux perturbations du métabolisme phosphocalcique. Le déficit calcique chronique entraîne un hyperparathyroïdisme secondaire fréquent dans l'ostéomalacie. Nous avons vu que le syndrome ostéomalacique se traduit cliniquement par des douleurs, souvent très violentes, intéressant surtout la ceinture pelvienne ; les déformations tardives des membres inférieurs, du rachis devenu cyphotique ; les fractures spontanées, col du fémur, côtes surtout.

Radiologiquement, il y a augmentation diffuse de la transparence osseuse, et des fissures, ou pseudo-fractures, de LOOSER-MILKMAN.

Anatomopathologiquement, on trouve une hyperostéïdose avec hyperostéoblastose, les zones de résorption peuvent être un peu augmentées.

Biologiquement par contre, le tableau varie avec les étiologies. Il peut s'agir en effet d'une avitaminose D primitive, cause exceptionnelle d'ostéomalacie ; d'une hypophosphatémie familiale, congénitale donnant dès l'enfance un rachitisme, plus tard une ostéomalacie avec vitamino-D résistance ;

d'une cause rénale : tubulopathies congénitales d'ALBRIGHT, de TONI DEBRE FANCONI ; insuffisance rénale chronique ;

d'une hypophosphatasie, affection génétique très rare, de transmission autosomique récessive, rarement dominante ;

de malabsorptions digestives, au nombre desquelles figurent les pancréatites chroniques.

C'est de loin ces malabsorptions digestives qui sont les causes les plus fréquentes des ostéomalacies. Leurs signes biologiques sont particuliers : l'étude statique du métabolisme phosphocalcique montre une calcémie basse, autour de 80 mg/litre ; une phosphorémie basse également, inférieure à 29 mg/litre ; une calciurie basse, pour les 24 heures elle est inférieure à 75 mg ; des phosphatases alcalines élevées, supérieures à 10 U.B. L'étude dynamique du métabolisme phosphocalcique fait apparaître une absence d'augmentation de la calciurie après surcharge, ce qui s'explique par une grande avidité de l'organisme pour le calcium administré. Les bilans calciques sont presque toujours négatifs. Les explorations isotopiques montrent une forte élévation du calcium échangeable, avec un taux de renouvellement normal ou bas, une diminution de l'accrétion et de l'ostéolyse, une absorption intestinale faible et une excrétion intestinale élevée.

Toutes les affections digestives comportant une malabsorption et notamment une stéatorrhée sont susceptibles de s'accompagner d'une ostéomalacie, annoncée précocement par l'hypocalcémie, l'hypophosphorémie, l'élévation des phosphatases alcalines. Sont responsables et de la malabsorption et de l'ostéomalacie la sprue non tropicale, ou stéatorrhée idiopathique l'entéropathie au gluten de l'adulte ; l'iléite régionale de CROHN, les obstructions biliaires chroniques, intra ou extra-hépatiques ; les gastrectomies partielles ; enfin les pancréatites chroniques, cause somme toute exceptionnelle dans l'apparition d'une ostéomalacie. Avant de porter ce diagnostic étiologique pancréatique, G. KAPLAN conseille d'éliminer une affection de l'intestin grêle, ou une rétention biliaire chronique. Mais nous avons vu plus haut que dans cette dernière

éventualité, un déficit de la sécrétion pancréatique ne saurait être exclu.

Quelle qu'en soit l'étiologie première, les malabsorptions, pour provoquer une ostéomalacie, doivent soustraire à l'organisme les éléments nécessaires à l'élaboration du tissu osseux. Il s'agit surtout de la malabsorption du calcium, due, classiquement, à la formation de savons inabsorbables lorsqu'il existe une stéatorrhée ; à la restriction alimentaire lactée, du fait de l'intolérance des gastrectomisés aux laitages ; à une avitaminose D concomitante. Mais surtout on mettra en cause l'exclusion du duodénum, zone au niveau de laquelle l'absorption de calcium est très importante ; l'atrophie de la muqueuse du grêle.

Quant à la malabsorption de la vitamine D, elle semble surtout en rapport avec la stéatorrhée, avec une réduction volontaire des ingestions de graisses mal tolérées. Les troubles de l'assimilation du calcium et de la vitamine D entraînent une malabsorption du phosphore ; enfin il y a malabsorption des protéines, rendant compte de la note porotique de l'altération osseuse.

o

B. Interprétation physiopathologique de la malabsorption.

Classiquement, on a divisé les syndromes de malabsorption en idiopathiques, primitifs, telles la maladie coeliaque, la sprue tropicale et la sprue non tropicale, et syndromes secondaires à une altération pathologique, ou à une altération anatomique du tube digestif (résections, courts-circuits) du pancréas : pancréatectomie. Actuellement, en parlant de malabsorption digestive, on distingue les for-

mes d'origine intestinale, et les formes d'origine extra-intestinale, auxquelles appartient l'étiologie pancréatique qui nous occupe ici, aux côtés de l'étiologie gastrique et de l'étiologie hépatobiliaire, cette dernière pouvant elle aussi impliquer un facteur pancréatique.

Dans les travaux actuels, la stéatorrhée est reconnue comme jouant un rôle important dans l'ostéomalacie. HILLEMANN insistait sur le fait que l'ostéomalacie s'observe aussi bien au cours des stéatorrhées primitives, dans les sprues, qu'au cours des stéatorrhées secondaires notamment aux gastrectomies. En ce cas, ajoutait-il, il est souvent possible de retrouver une déficience pancréatique fonctionnelle ; ailleurs, on peut invoquer une pancréatite chronique, une pancréatite calcifiante, une sténose du canal de WIRSUNG, nous l'avons vu plus haut. Comment la stéatorrhée peut-elle déterminer un déficit calcique responsable de l'ostéomalacie ? Plusieurs mécanismes peuvent être en cause :

- soit par une union des graisses intestinales et des composés calciques qui sont éliminés en masse dans les selles ;
- soit par une union des acides gras avec le calcium qui forme des savons insolubles de calcium, éliminés dans les selles : mécanisme d'importance capitale, qui explique pourquoi les taux de stéatorrhée et de l'excrétion de calcium fécal sont souvent parallèles. Cependant ce mécanisme pour important qu'il soit n'est pas seul en cause, puisque la réduction de l'apport lipidique et donc de l'excrétion lipidique globale chez un sujet atteint de sprue ne provoque pas de réduction de la déperdition calcique dans les recherches de COMFORT, WOLLAEGER,

TAYLOR et POWER ;

- soit enfin par l'absence d'absorption de vitamine D-liposoluble en cas de stéatorrhée. Les épreuves de bilan, les expériences isotopiques, ont montré que la vitamine D intervient sur la résorption intestinale du calcium : cela en mobilisant le phosphore engagé dans les combinaisons organiques, mettant ainsi à la disposition de l'organisme des phosphates ionisés directement utilisables. L'administration de calcium et de vitamine D a parfois réussi à corriger certaines ostéomalacies post-gastrectomie.

La stéatorrhée est ainsi considérée comme le facteur essentiel de l'absence de résorption calcique.

Le rôle capital du duodénum a été également établi. Dans l'observation de HILLEMAND, le rétablissement du circuit duodénal a été suivi de la disparition des douleurs osseuses, du retour à une activité normale après une période grabataire de la remontée de la calcémie à un taux normal, de l'amélioration de la calciurie, des épreuves de surcharge calcique, de la réapparition d'une structure normale sur la biopsie osseuse.

Chez les gastrectomisés, même bénéficiant d'une technique chirurgicale rigoureuse, la digestion lipidique est souvent perturbée, en particulier en ce qui concerne la vitamine D ; dans certains cas, un déficit biliaire et pancréatique pré-existait à la gastrectomie. Mais trop souvent il y a déficit bilio-pancréatique conditionné par les nouvelles dispositions anatomiques et fonctionnelles.

C. Interprétation physiopathologique de l'insuffisance pancréatique.

Il est difficile de faire la part de la responsabilité du pancréas et de ses troubles exocrines et endocrines dans la constitution de l'ostéomalacie, dans des cas, qui, comme celui de RAMBAUD et collaborateurs, comportent également des éléments intestinaux à eux seuls capables d'entraîner la déminéralisation. Le malade de RAMBAUD était en effet porteur de calcifications pancréatiques sans stéatorrhée ; à l'intervention on constate la présence d'une pancréatite calcifiante très évoluée, avec de nombreux calculs occupant le canal de WIRSUNG. Une double dérivation biliaire et pancréatique est pratiquée sur une anse jéjunale montée en omega, selon le procédé de TOMODA. Après une amélioration ayant persisté plus de trois années, survient une nette aggravation, sur deux ans et demi avec apparition de la stéatorrhée, d'une importante dénutrition, avec asthénie, amaigrissement, douleurs épigastriques post-prandiales, constitution d'un diabète sucré de moyenne intensité. Il n'y a pas alors de douleurs osseuses, mais un syndrome biologique phospho-calcique évocateur d'ostéomalacie, vérifiée radiologiquement et histologiquement : strie de LOOSER MALKMAN sur la branche ischiopubienne droite, 8 % de l'os spongieux est représenté par du tissu ostéoïde et 84 % des bords des travées sont recouverts d'ostéOide, le front de calcification n'étant présent que sur 7 % de ces travées ostéoïdes, avec enfin augmentation manifeste de la résorption ostéoclastique et de l'ostéolyse ostéocytaire. L'examen des selles montre un excès de graisses neutres, une insuffisance de la digestion des fibres musculaires, une stéatorrhée et une créatorrhée, avec augmentation des débits quotidiens en sodium et en chlore, élevés respectivement à 38,2 mEq et à 37,8 mEq.

Les tests d'absorption intestinale et de tubage pancréatique devaient apporter de très précieux renseignements : défaut d'absorption de la vitamine D et lors de l'étude par intubation du jéjunum de la digestion d'un repas d'épreuve (technique de LUNDH), constatation à 120 centimètres du nez d'une activité lipasique et trypsique à peu près nulle, avec un pH compris entre 4,3 et 5,1, l'index ictérique étant normal.

Ces diverses constatations biologiques faites chez le malade de RAMBAUD ont entraîné des mesures thérapeutiques qui elles aussi apportent des arguments en faveur de l'intervention de l'insuffisance pancréatique dans l'apparition de l'ostéomalacie. Au traitement antidiabétique, on avait en effet ajouté des extraits pancréatiques : ceux-ci devaient totalement échouer, à la fois sur le plan clinique et sur le plan biologique. Dans une seconde phase thérapeutique, on a institué un traitement antibiotique, basé sur l'antibiogramme de la flore jéjunale : 2 grammes de tétracycline
2 grammes de kanamycine
par jour.

Dans une première phase le traitement a eu des effets spectaculaires avec disparition de la stéatorrhée et réduction du poids des selles. Mais une rechute survient, imposant une réintervention : les portions afférente et efférente de l'anse en oméga, l'anastomose latéro-latérale au pied de l'anse, sont dilatées. L'anastomose jéjuno-wirsung en partie obturée reste perméable. On ferme l'anse jéjunale, on transforme l'anse en oméga en anse, en Y, on résèque donc toute la zone dilatée. Les suites sont simples. Le traitement consiste en un régime antidiabétique, en sulfamide hypoglycémiant, en extraits pancréatiques. L'amélioration clinique et biologique est progressive sur le plan digestif. La diarrhée a disparu

aussitôt après l'intervention. En l'absence d'extraits pancréatiques, il persiste une stéatorrhée de 10 g / 24 heures en moyenne ; sous extraits pancréatiques, les taux des graisses et d'azote des selles sont normaux. Le test à la vitamine D₃ H₃ montre en l'absence d'extrait pancréatique une absorption toujours très déficiente : 7 % du Qi ; sous extrait pancréatique, le test est par contre normal : absorption de 62 % du Qi, courbe plasmatique normale.

On se trouve donc ici, comme THOMPSON, LEWIS et BOOTH l'ont montré dans des stéatorrhées d'origine pancréatique, devant une malabsorption de vitamine D. Une fois disparu par correction chirurgicale le syndrome de l'anse stagnante, le malade de RAMBAUD a continué à présenter une absorption vitaminique très déficitaire en l'absence d'opothérapie pancréatique ; la mise en oeuvre de ce dernier traitement, par contre, a rendue normale l'absorption de vitamine D. Ces faits peuvent être expliqués par des données expérimentales : des micelles mixtes formées de sels biliaires conjugués, d'acides gras et de monoglycérides, favorisent chez le Rat l'absorption de doses physiologiques de vitamine D₃ H₃ par stimulation de la sortie de la vitamine hors de la muqueuse intestinale vers la lymphe. Mais alors comment expliquer la rareté de l'ostéomalacie dans les stéatorrhées d'origine pancréatique ? Ou bien elles n'ont pas été recherchées par des techniques appropriées, ou bien d'autres facteurs interviennent à côté de la malabsorption de la vitamine D dans le déterminisme de l'ostéomalacie.

Si dans le cas de RAMBAUD l'interprétation physiopathogénique a été perturbée par l'intervention du syndrome de l'anse stagnante dans le cas de LAMOTTE-BARILLON il y a eu hy-

perparathyroïdie secondaire, réactionnelle, mais qu'on ne peut exclure de l'étiopathogénie de l'atteinte osseuse. Pourtant au départ, dans l'étude de l'ostéomalacie, LAMOTTE-BARILLON a pu éliminer facilement une cause gastrique, la chlorhydrie étant normale, de même que l'exploration radiologique ; une cause hépato-biliaire, en l'absence de signes de rétention biliaire et de perturbations des fonctions hépatiques. Par contre, l'étiologie pancréatique doit être retenue d'abord devant le siège et la topographie des calcifications multiples, semis de concrétions calcaires de volume inégal, à contours plus ou moins hérissés dessinant l'ombre pancréatique ; l'atteinte pancréatique est confirmée par l'exploration des fonctions pancréatiques. La stéatorrhée ne se voit que dans les insuffisances pancréatiques sévères, dans lesquelles l'activité est inférieure à 5 Unités lipasiques pour 100 ml au tubage duodénal. La carence en lipase s'observe aussi bien dans la sécrétion spontanée qu'après injection de pancréozymine ; le volume secrété n'augmente la sécrétine. Ce double test a donc une grande valeur sur laquelle DELCOURT a insisté ; il confirme l'atteinte de la fonction exocrine du pancréas. Mais la fonction endocrine semble également atteinte, en particulier dans le cas de LAMOTTE-BARILLON, par la sclérose de la glande : les réponses aux épreuves d'hyperglycémie notamment par voie veineuse, le prouvent. L'insuffisance pancréatique, la pancréatite chronique calcifiante peuvent être mises en rapport de causalité avec la stéatorrhée par malabsorption. Mais sont-elles responsables de l'ostéomalacie ? On sait qu'il est rare de voir celle-ci survenir en tant que complication d'insuffisance pancréatique. Dans les maladies fibrokystiques du pancréas, même s'il y a achylie totale, on n'observe ni rachitisme chez l'enfant, ni ostéomalacie chez

l'adulte.

En admettant une absence totale de lipase pancréatique, il demeure un certain degré d'absorption des lipides, suffisante pour éviter l'ostéomalacie. Par contre celle-ci peut apparaître dans la carence biliaire, qui empêche l'émulsion des graisses neutres et donc l'action de la lipase et l'absorption intestinale des triglycérides. C'est donc par un mécanisme indirect que l'insuffisance pancréatique peut donner lieu à l'ostéomalacie fréquente dans les cirrhoses biliaires, dans les malabsorptions intestinales. Il faut donc rechercher un facteur supplémentaire pour expliquer l'apparition de l'ostéomalacie :

- ou bien une absence de sels biliaires nécessaires à l'émulsion des graisses neutres ;

- ou bien une atteinte intestinale provoquant la malabsorption des graisses. Chez le malade de LAMOTTE BARILLON, l'exploration de la digestion des graisses et de l'absorption des acides gras par la trioléine marquée a donné des résultats très perturbés, courbe sanguine basse, excrétion fécale élevée, élimination urinaire diminuée, et très en accord avec l'insuffisance lipasique apparue au tubage pancréatique. L'épreuve à l'acide oléique est également très anormale. L'atteinte pancréatique est établie sur des éléments biologiques non isotopiques : tubage, hyperglycémie provoquée ; la perturbation des deux épreuves isotopiques peut donc s'interpréter par une maldigestion des graisses, secondaire à une atteinte pancréatique, et par une malabsorption des acides gras, secondaire à une atteinte intestinale. L'épreuve à l'acide oléique marqué, après administration d'extraits pancréatiques pendant quinze jours, donne les mêmes résultats anormaux : la carence en lipa-

se ne modifie donc pas l'absorption de l'acide oléique. Dans le cas de LAMOTTE-BARILLON, il a fallu admettre la coexistence et de l'atteinte pancréatique et de l'atteinte intestinale. L'étiologie de la pancréatite demeure obscure on peut écarter l'éthylisme, cause fréquente des formes chroniques. La nature héréditaire, non prouvée par l'enquête familiale, serait plus plausible d'après le chromatogramme établi : élimination normale de glutamine, de sérine, de glyocolle, d'alanine, mais augmentation nette de l'élimination de l'arginine et de la lysine, et, à un degré moindre, de l'histidine et de la méthionine. L'hyperaminoacidurie globale du rachitisme commun se retrouverait selon HUGUENIN dans certaines ostéomalacies de l'adulte, mais en ne portant que sur les acides aminés normalement présents dans l'urine : thréonine-glyocolle-sérine et à un degré moindre, asparagine et aussi lysine.

De ces quelques exemples, il semble qu'on puisse arriver à la conclusion qu'une insuffisance pancréatique, tant exocrine qu'endocrine, peut se voir, très rarement d'ailleurs, dans des états d'ostéomalacie ; rien ne prouve toutefois que l'atteinte pancréatique soit directement impliquée dans l'étiopathogénie de l'ostéopathie, d'autres éléments plus évidemment actifs étant généralement en cause : atteinte anatomique ou fonctionnelle du grêle, atteinte hépatobiliaire. L'exploration de la fonction pancréatique semble néanmoins indiquée et intéressante dans les syndromes ostéomalaciques, car elle peut être trouvée anormale avec une fréquence inattendue, et dans de tels cas, les traitements de substitution, par extraits pancréatiques, peuvent être un indispensable complément aux mesures thérapeutiques décidées d'après les données cliniques, histopathologiques, radiologiques, anatomiques.

V. CONCLUSIONS

-:-

I. L'ostéomalacie de l'adulte, qui correspond au rachitisme de l'enfant, procède d'un défaut de calcification du tissu ostéoïde, secondairement à une perturbation du métabolisme de l'une, ou de plusieurs, des substances suivantes :

vitamine D, calcium, phosphore, hormone parathyroïdienne. L'étiopathogénie n'est donc pas univoque, de même que les circonstances de son apparition sont, elles aussi, diverses.

II. Ce sont les malabsorptions digestives qui sont à l'origine du plus grand nombre des ostéomalacies : affections anatomiques ou fonctionnelles du grêle, séquelles de gastrectomie, atteintes hépatobiliaires, et, dans quelques rares cas, atteinte pancréatique, sur laquelle nous avons centré notre étude.

III. Parmi les syndromes de malabsorption, en effet, la présence d'une stéatorrhée, d'un déficit d'activité lipasique, peut être constatés non seulement en cas de pancréatite chronique avérée, mais aussi dans les affections grêliques, les suites de gastrectomie on peut alors faire intervenir un facteur pancréatique favorisant, aggravant ou déterminant la stéatorrhée.

IV. Devant une ostéomalacie par malabsorption il paraît donc nécessaire, entre autres examens biologiques, de procéder à une explora-

tion des fonctions exocrines et endocrines du pancréas, et à fortiori si la clinique oriente vers une affection de la glande qu'un examen radiologique pourra confirmer. La découverte de la participation d'un facteur pancréatique n'a pas qu'un intérêt dogmatique; elle oriente également le traitement, et quelques cas ont montré que seule l'opothérapie pancréatique, en figurant dans un traitement complexe s'attaquant chirurgicalement et médicalement aux autres facteurs impliqués, a permis d'obtenir la réduction de la diarrhée et la suppression de la stéatorrhée, parallèlement à la correction du syndrome biologique.

Vu :
Le Président :
Signé : H. BRICAIRE

Vu :
Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine :
Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : R. MALLET

VI. BIBLIOGRAPHIE

- 3 -

- ARNE, MOUTON, SEILHAN.
Ostéomalacie après opérations gastriques.
Soc. Méd. Chir. Bordeaux, 15 déc. 1959.
- ATKINSON M., NORDIN B.E.C., SHERLOCK S.
Malabsorption and bone disease in prolonged obstructive jaundice.
Quart. Journ. Med. 1956, 25, p. 299-312.
- BONORINO UDAONDO C., CASTEX M.R.
Le trophisme osseux chez les gastrectomisés.
Presse méd., 20 déc. 1947, 55, p. 847-848.
- BORDIER Ph.
Signes, diagnostic et traitement de l'ostéomalacie de type apport.
Thèse de Paris, 1963, 74 p.
- BORDIER Ph., HIOCO D., CAROLI J., COUINAUD Cl., DE SEZE S.
Ostéomalacie avec hyperparathyroïdisme consécutive à une cholécystite sténosante chronique.
Revue du Rhum., 18 janv. 1967, 34, p. 264-269.
- CASTE F., DELBARRE F., CHAOUAT Y.
Ostéose parathyroïdienne à marche rapide. Pseudo syndrome de Milkman, pseudo-paraplégie, phosphaturie normale.
Revue du Rhum., 1963, 20, p. 502-504.

EVANS W.R., WOLLAEGER E.E.

Incidence and severity of nutritional deficiencies in chronic exocrine pancreatic insufficiency. Comparison with non tropical sprue.

Am. Journ. Dig. Dis. 1966, 11, p. 594-606.

FERRAMINI A., VELLA F.

Les lésions ostéoporotiques vertébrales des sujets ulcéreux et des sujets gastrectomisés pour ulcère gastro-duodénal.

Vie Congrès Intern. Thérap. Strasbourg, oct. 1959, C.R., p. 91-93.

GARNER A., BALL J.

Quantitative observations on mineralized and unmineralized and unmineralized bone in chronic renal azotaemia and intestinal malabsorption syndrome.

Journ. Path. Bact., 1966, 91, p. 545-561.

HEPP J., MOREAUX J.

Documents sur les pancréatites avec calcifications.

Arch. Mal. App. Dig., 1958, 47, p. 1057-1059.

HILLEMAND P., MIALARET J., BOUTELIER D.

Ostéomalacie après gastrectomie partielle avec anastomose gastro-jéjunale. Transformation par rétablissement du circuit duodénal.

Arch. Mal. app. dig., mai 1960, 49, p. 489-500.

Exclusion duodénale et ostéomalacie des gastrectomisés.

Presse méd., 22 mars 1961, 69, p.627-630.

HOFFBRAND B.I.

Chronic pancreatitis (alcoholic ?) with osteomalacia.

Proc. Roy. Soc. Med. 1965, 58, p. 697-698.

JUERGENS J., SHOLZ D.A., WOLLAGER E.E.
Severe osteomalacia associated with
occult steatorrhea due to non tropical
sprue.
Arch. Int. Med. 1956, 96, p. 774-782.

KAPLAN G.
Ostéomalacie.
Presse méd., 23 avril 1969, 77, p. 757-760.

NEHAYOGLU A.K., HOLDWORTH C.D., AGNEW J.E.,
WHELTON M.J., SHERLOCK S.
Bone disease and calcium absorption in
primary biliary cirrhosis with special
reference to vitamine D therapy.
Lancet, 1968, I, p. 715-718.

LAMBLING A., BERNIER J.J., BRICAIRE H., HAM-
BURGER J., KLOTZ H.P.
Syndromes de malabsorption, nosologie,
limites et indications thérapeutiques.
Confrontations therap. Hôpital Necker
in Presse Méd., 13 janv. 1962, 70, p.79-81.

LAMOTTE-BARILLON S., BERNIER J.J., TRICOIRE J.,
LABROUSSE C.
Grande ostéomalacie et pancréatite cal-
cifiente.
Presse méd., 26 déc. 1964, 72, p. 3441-3445.

LANGERON L., MICHAUX P., VINCENT G. jr.
Un cas d'ostéomalacie après gastrectomie.
Soc. Méd. Anatomo-clin. Lille, 27 avril
1956.

LAUMONIER R., MARCHE Cl., METAYER J.
Intestin grêle et malabsorption.

Presse méd., 16 mai 1970, 78, p. 1087,
1089, 1095.

LARCAN A., RAUBER G., STREIFF F., THIRIET M.,
SAPELIER J.

Ostéomalacie fissuraire et cirrhose biliaire.

Presse méd., 22 avril 1964, 72, p. 1211-1214.

LAYANI F., DURUPT I., PAQUET J.

Syndrome de Milkman-Looser, ostéomalacie et stéatorrhée.

Revue Rhum., 1959, 26, p. 408-412.

LEGER L., GUYET-ROUSSET P., CAZES B.

Modalités évolutives de la lithiase pancréatique. Apparition retardée par rapport au syndrome clinique. Disparition spontanée possible.

Presse méd., 24 janv. 1962, 70, p. 169-172.

LICHTWITZ A., DE SEZE S., HIOCO D., BORDIER Ph.
MAZABRAUD.

Le syndrome parathyroïdien des ostéomalacies dites d'apport.

Sem. Hôp. Paris, 1956, 32, p. 4040-4044.

LOUYOT P., MATHIEU J., GAUCHER A., VAILLANT G.

Ostéomalacie et fonction gastrique.

Revue du Rhum., 1959, 26, p. 438-444.

Les ostéopathies raréfiantes de la gastrectomies.

VI^e Congrès intern. Thérap. Strasbourg, oct. 1959, C.R., p. 81-90.

MAC LEAN; BAIRD.

Osteomalacia following gastrectomy.

Lancet, 1956, p. 927-937.

MATHIEU J.

L'ostéose raréfiante des gastrectomisés.
Thèse Nancy, 1960, 233 p.

MILHAUD G., VESIN P., CATTAN R.

Etude du métabolisme du calcium chez
l'homme à l'aide de calcium 45. Les syn-
dromes de malabsorption intestinale.
Arch. Mal. app. dig., 1963, 53, p. 309-
315.

MIRAVET L., DRYLL A., RAMBAUX J.C., BOGNEL J.
C., HIOCC D.

Absorption intestinale de la vitamine D3-
3 H9 : 16 cas d'ostéomalacie.
Sem. Hôp. 1967, 43, p. 2596-2603.

NORDIN B.E.C.

Effect of malabsorption syndrome in cal-
cium metabolism.
Proc. Roy. Soc. Med., 1961, 54, p. 497-
500.

RAMBAUD J.C., BORDIER Ph., RAUTUREAU M.

Ostéomalacie, pancréatite chronique et
syndrome d'anse stagnante.
Presse méd., 11 avril 1970, 78, p. 835-
839.

ROBERT d'ESHOUGUES Jean

Ostéoporose de l'adulte.
Emc. 14.024. G.10

Ostéomalacie de l'adulte.
Emc. 14.027. H.10

SARLES H.

Les pancréatites chroniques de l'adulte.
Expansion Scient., éd. Paris, 1960.

TEMPE J.D.

Lésions osseuses au cours des pancréatites aiguës.

Journ. Radiol. Electrol. Méd. Nucl.,
1965, 46, p. 55-57.

VA. BUCHEN F.S.

Osteomalacia. Pathogenesis and treatment.
Brit. Med. Journ., 1959, I, p. 933-938.

TABLE DES MATIERES

- 3 -

I . Introduction	13
II . Historique	17
III. Les faits cliniques	25
IV . Interprétations physiopatho- logiques	37
A. De l'ostéomalacie	37
B. De la malabsorption	41
C. De l'insuffisance pancréa- tique	44
V . Conclusions	51
VI . Bibliographie	55

- 3 -

